

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tildrakizumab (Ilumetri®)

Almirall Hermal GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.11.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	20
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3 : Wirkmechanismus der zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Tildrakizumab	8
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	19
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Ca	Calcium
cAMP	<i>cyclic adenosine monophosphate</i>
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
ELAM	Endothelial-Leukocyte Adhesion Molecule
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
IFN- γ	Interferon-gamma
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IL-17R	Interleukin-17 Rezeptor
MTX	Methotrexat
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDE	Phosphodiesterase
PGA	Physician Global Assessment
PUVA	Psoralen Ultraviolett A
PZN	Pharmazentralnummer
TCGF	T-cell growth factor (Interleukin-2)
Th	T-Helfer
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha
VCAM	Vascular Cell Adhesion Protein

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tildrakizumab
Handelsname:	Ilumetri®
ATC-Code:	L04AC17

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14036208	EU/1/18/1323/001	100mg	1

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Pathogenese der Plaque-Psoriasis

In einem Beschluss der Weltgesundheitsbehörde (WHO) wurde die Plaque-Psoriasis als fünfte nicht-infektiöse Erkrankung in die Liste der besonders zu unterstützenden Erkrankungen aufgenommen [1]. Diese Maßnahme unterstreicht die Anerkennung der Plaque-Psoriasis als schwere nicht-infektiöse Erkrankung.

Die Plaque-Psoriasis ist eine entzündliche und systemische Erkrankung der Haut, die durch erythemato-squamöse Plaques gekennzeichnet ist. Besonders der Befall exponierter Körperstellen wie dem Kopf, an den Nägeln oder im Genitalbereich führen dabei zu erheblichen psychosozialen Belastungen und Einschränkungen der betroffenen Patienten. Darüber hinaus kann die Plaque-Psoriasis auch mit einer Beteiligung der Gelenke (Psoriasis-Arthritis) einhergehen. Zu den weiteren assoziierten Komorbiditäten zählen metabolische Erkrankungen (Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen), psychische Erkrankungen (Depressionen, Affektstörungen) sowie andere entzündliche Erkrankungen (Rheumatoide Arthritis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen) [2].

Die Symptome und beschriebenen Komorbiditäten der Erkrankung zeigen deutlich die zentrale Bedeutung des Immunsystems bei der Pathogenese der Plaque-Psoriasis. Nach der Initiation durch das angeborene Immunsystem kommt es zu einer adaptiven Immunantwort, die ursächlich für das Erscheinungsbild der Erkrankung ist. Als erstes kommt es dabei durch einen noch unbekanntem Stimulus zur Aktivierung dendritischer Zellen in der Haut [3]. Diese sezernieren die für die Pathogenese der Plaque-Psoriasis entscheidenden Zytokine IL-12 und IL-23, welche die Aktivierung und Differenzierung naiver T-Zellen zu Th1- (durch IL-12) und Th17-Zellen (durch IL-23) einleiten [4]. Aktivierte Th1- und Th17-Zellen sezernieren die Zytokine IFN- γ und TNF- α bzw. IL-17 und IL-22, die die weitere Pathogenese vorantreiben [5-8]. So führen erhöhte Mengen an IFN- γ und TNF- α zu einem pathologischen Ungleichgewicht zwischen Th1- und Th2-Zellen und somit zu einer nochmals gesteigerten Produktion der Th1-spezifischen Zytokine IFN- γ und TNF- α [9]. Diese wirken zusammen mit den Zytokinen IL-17 und IL-22 auch direkt auf die Keratinozyten und führen zur Proliferation und einer gestörten Differenzierung selbiger. Aktivierte Keratinozyten produzieren ebenfalls pro-inflammatorische Botenstoffe und exprimieren Adhäsionsmoleküle auf der Zelloberfläche.

Dadurch kommt es zur Infiltration weiterer T-Zellen und neutrophiler Granulozyten in die Haut und somit zu einer Verstärkung und Chronifizierung der Immunantwort [10].

Die Immunpathogenese der Plaque-Psoriasis zeigt deutlich die pivotale Rolle der IL-23- / IL-17-Achse bei der Entstehung und Erhaltung der Erkrankung [11]. Daher stellen diese beiden Zytokine auch gute therapeutische Zielmoleküle für die Behandlung dar.

Wirkmechanismus Tildrakizumab

Tildrakizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen [12].

Bei Tildrakizumab handelt es sich um einen monoklonalen humanisierten Antikörper der Klasse IgG1/κ, der spezifisch an die p19-Untereinheit des Zytokins IL-23 bindet und somit die Interaktion zwischen IL-23 und dem IL-23-Rezeptor blockiert [13]. Zahlreiche Untersuchungen deuten darauf hin, dass IL-23 eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der Plaque-Psoriasis spielt und eine Blockierung deutlich höhere Effekte erzielt als die Blockierung von IL-12 [14-16]. IL-23 ist ein heterodimeres Zytokin, bestehend aus den Untereinheiten p19 und p40, wobei letzteres auch Bestandteil von IL-12 ist [17]. Hauptproduzenten von IL-23 sind myeloide Zellen (z.B. dendritische Zellen). Die Signalübertragung erfolgt durch die Bindung von IL-23 an seinen heterodimeren IL-23-Rezeptor, der jeweils aus einem IL-23-Rezeptor gepaart mit dem IL-12-Rezeptor β1 besteht [18]. Sowohl in Mausmodellen als auch in verschiedenen humanen Autoimmun-Erkrankungen wie der Plaque-Psoriasis konnte IL-23 schon früh als maßgebliches Zytokin für die Pathogenese identifiziert werden [19-22]. Hauptgründe hierfür sind zum einen die Fähigkeit von IL-23 zur Differenzierung und Aktivierung von Th-17-Zellen und der damit einhergehenden Produktion von IL-17 und IL-22, welche ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der Plaque-Psoriasis spielen. Des Weiteren beugt IL-23 auch der Apoptose (programmierter Zelltod) der Th17-Zellen vor und sorgt somit für eine Aufrechterhaltung der Pathogenese [23].

Die Wirksamkeit einer Tildrakizumab-vermittelten Blockierung von IL-23 in Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis konnte in Studien anhand einer Verbesserung des PASI-Wertes, des PGA und relevanter krankheits-spezifischer Lebensqualitätsfragebögen eindeutig belegt werden [24].

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis gehört laut der für Deutschland relevanten S3-Leitlinie von Nast et al. standardmäßig der Einsatz systemisch-wirkender Arzneimittel. Im Folgenden sind die in Deutschland zugelassenen Therapieoptionen zur Behandlung der Plaque-Psoriasis mit genauer Bezeichnung des Anwendungsgebietes und

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

des Wirkprinzips gemäß ihrer jeweiligen Fachinformation in Tabelle 2-3 aufgeführt. Neben den systemischen Therapieoptionen für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis sind auch die Therapieoptionen Methotrexat, Methoxsalen (orale PUVA), Ciclosporin und Acitretin aufgelistet, die allerdings nur für schwere bzw. schwerste Formen zugelassen sind.

Tabelle 2-3 : Wirkmechanismus der zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Tildrakizumab

Wirkstoff	Datum Zulassung	Anwendungsgebiet ^a	Wirkmechanismus laut Fachinformation
Systemische Therapieoptionen für Patienten mit <u>mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis</u>			
Fumarsäureester	1994 [25] ^b	<p><i>Fachinformation zu Fumaderm®/ Fumaderm® initial</i></p> <p>Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Eine vorhergehende Verträglichkeitsanpassung mit Fumaderm initial ist erforderlich.</p>	<p>(...) [Dimethylfumarat; Ethylhydrogen-fumarat] hemmen die Proliferation von Keratinozyten, möglicherweise bedingt durch einen vorübergehenden Anstieg der intrazellulären Ca²⁺-Konzentrationen. (...)</p> <p>die intraepidermale Infiltration der Haut mit Granulozyten und T-Helferzellen [wird] verringert, was begleitet wird von einer Reduktion der Acanthose und Hyperkeratose.</p> <p>Monomethylfumarat beeinflusst das Zytokinsekretionsmuster von T-Helferzellen. Es erfolgt eine gesteigerte Sekretion (...) von IL-4, IL-5 und IL-10</p>
	2017 [26]	<p><i>Fachinformation zu Skilarence®</i></p> <p>Skilarence wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.</p>	<p>Die entzündungshemmenden und immunmodulierenden Wirkungen (...) sind nicht vollständig geklärt; jedoch wird angenommen, dass sie hauptsächlich auf der Wechselwirkung mit dem intrazellulär reduzierten Glutathion von Zellen beruhen, die direkt mit der Pathogenese von Psoriasis zusammenhängen. Die Wechselwirkung mit Glutathion führt zu einer Hemmung der Translokation in den Nukleus wie auch der transkriptionellen Aktivität des nukleären Transkriptionsfaktors NF-κB (NF-κB = nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells).</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Datum Zulassung	Anwendungsgebiet ^a	Wirkmechanismus laut Fachinformation
			<p>Als Hauptaktivität (...) wird ein immunmodulatorischer Effekt angenommen, der zu einer Verschiebung bei den T-Helferzellen (Th) vom Th1- und Th17-Profil zu einem Th2-Phänotypen führt. Die Produktion inflammatorischer Zytokine ist vermindert, einhergehend mit einer Induktion proapoptotischer Ereignisse, einer Hemmung der Keratinozytenproliferation, einer reduzierten Expression von Adhäsionsmolekülen und einer Verringerung des Entzündungsinfiltrats in den psoriatischen Plaques.</p>
Apremilast [27]	2015	<p>Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.</p>	<p>Apremilast [ist] ein oraler niedermolekularer Phosphodiesterase 4 (PDE4)-Inhibitor (...)</p> <p>Durch PDE4-Hemmung werden die intrazellulären cAMP-Spiegel angehoben, wodurch es wiederum durch Modulation der Expression von TNF-α, IL-23, IL-17 und anderen inflammatorischen Zytokinen zur Downregulation der Entzündungsreaktion kommt. (...)</p>
Kortikosteroide ^c (z.B. Prednisolon)	1989	<p>Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören: (...)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erythemat-squamöse Dermatosen: z. B. Psoriasis pustulosa, Pityriasis rubra pilaris, Parapsoriasis-Gruppe 	<p>Prednisolon ist ein nichtfluoriertes Glucocorticoid zur systemischen Therapie. Prednisolon beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems. (...)</p> <p>In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirkt Prednisolon rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Es hemmt hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Datum Zulassung	Anwendungsgebiet ^a	Wirkmechanismus laut Fachinformation
			Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen. (...)
Systemische Therapieoptionen für Patienten mit <u>schwerer therapieresistenter (schwerster) Plaque-Psoriasis</u>			
Methotrexat [28, 29]	1985 2016	<i>Referenztext^d zur Tablette Lederle® (BfArM) und Fachinformation zur Injektionslösung MTX Hexal®</i> Schwerer therapieresistenter behindernder Psoriasis vulgaris, die nicht ausreichend auf andere Therapieformen wie Phototherapie, PUVA und Retinoide anspricht, sowie schwerer Psoriasis arthropathica bei erwachsenen Patienten bzw. Bei schweren Formen von Psoriasis vulgaris, vor allem vom Plaque-Typ, die nicht ausreichend mit konventionellen Therapie-Methoden wie Phototherapie, PUVA-Therapie und Retinoiden behandelt werden können, sowie bei schwerer Psoriasis arthropathica	Methotrexat ist ein Folsäure-Analogon, der zur Gruppe der zytotoxischen Substanzen der sogenannten Antimetabolite gehört. Er wirkt über die kompetitive Hemmung des Enzyms Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert somit die DNS-Synthese. Bisher ist nicht geklärt, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der Behandlung der Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, chronischen Polyarthritits und des Morbus Crohn auf einer anti-inflammatorischen oder immunsuppressiven Wirkung beruht und in welchem Ausmaß ein Methotrexat-induzierter Anstieg der extrazellulären Adenosin-Konzentration zu diesen Effekten beiträgt.
Ciclosporin [30]	1993	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.	Ciclosporin hemmt auf zellulärer Ebene die Bildung und Freisetzung von Lymphokinen einschließlich Interleukin 2 (T-Zellen-Wachstumsfaktor, TCGF). Ciclosporin blockiert offensichtlich auch die ruhenden Lymphozyten in der G0- oder G1-Phase des Zellzyklus und hemmt die durch Kontakt mit einem Antigen ausgelöste Freisetzung von Lymphokinen durch aktivierte T-Zellen.
Acitretin ^e [31]	2011 (1992) ^f	Großflächige und schwere refraktäre Formen der Psoriasis.	Acitretin (...) ist ein synthetisches, aromatisches Analogon der Retinsäure

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Datum Zulassung	Anwendungsgebiet ^a	Wirkmechanismus laut Fachinformation
		Acicutan [®] sollte nur von Ärzten, vorzugsweise Dermatologen, verordnet werden, die über Erfahrung in der Anwendung von systemischen Retinoiden verfügen und das mit der Therapie mit Acitretin verbundene Risiko der Teratogenität richtig einschätzen können.	(...) In klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass Acitretin bei Psoriasis und Verhornungsstörungen zu einer Normalisierung der Proliferations-, Differenzierungs- und Verhornungsvorgänge der Epidermiszelle führt (...). Die Wirkung von Acicutan [®] ist rein symptomatisch: Ihr Mechanismus ist bisher weitgehend ungeklärt.
Phototherapie (Methoxsalen nur für schwere Formen der Psoriasis vulgaris)			
PUVA Methoxsalen [32] [§]	1992	Schwere Formen der Psoriasis vulgaris	Die therapeutisch genutzte Wirkung von Methoxsalen beruht auf dessen photosensibilisierenden Eigenschaften. Methoxsalen wird daher im Rahmen der Photochemotherapie (PUVA) eingesetzt. (...) PUVA bewirkt eine Hemmung der DNA Synthese, eine Erhöhung der Rate an sister-chromatid-exchanges und eine Vermehrung von Chromosomen-Aberrationen. Diese Veränderungen persistieren zum Teil über den aktuellen Zellzyklus hinaus und inhibieren die Zell-Proliferation. PUVA bewirkt außerdem Veränderungen der Membranoberfläche und der Oberflächenantigene, wodurch (z. B. bei Mastzellen) Änderungen der Zellfunktion verursacht werden. PUVA vermindert die Anzahl der immunkompetenten Langerhans-Zellen in der Epidermis.
Biologika			
TNF- α -Inhibitor			
Etanercept [33]	2000	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht	Etanercept ist ein Dimer eines chimären Proteins, das durch Verschmelzung der extrazellulären Ligandenbindungsdomäne des humanen Tumornekrosefaktor-Rezeptor-2 (TNFR2/p75) mit der Fc-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Datum Zulassung	Anwendungsgebiet ^a	Wirkmechanismus laut Fachinformation
		(PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt	<p>Domäne des humanen IgG1 gentechnisch hergestellt wird. [...]</p> <p>Man geht davon aus, dass der Wirkmechanismus von Etanercept auf der kompetitiven Hemmung der Bindung von TNF an seine Zelloberflächen-TNFRs beruht, was zu einer biologischen Inaktivität von TNF und somit zu einer Verhinderung der durch TNF hervorgerufenen Zellreaktionen führt. Etanercept kann auch biologische Reaktionen modulieren, die durch zusätzliche Moleküle der Entzündungskaskade (z. B. Zytokine, Adhäsionsmoleküle oder Proteinase) kontrolliert und durch TNF hervorgerufen oder reguliert werden.</p>
Adalimumab [34]	2003	indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.	<p>Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper.</p> <p>Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert. (...) beeinflusst weiterhin (...) die Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem IC₅₀ von 0,1 – 0,2 nM)</p>
Infliximab [35]	1999	Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird	Infliximab ist ein chimärer, human-muriner, monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane Formen von TNF α , aber nicht an Lymphotoxin- α (TNF β) bindet.
Certolizumab pegol [36]		Behandlung mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen indiziert, die Kandidaten für eine systemische	Cimzia verfügt über eine hohe Affinität für humanen TNF α und bindet mit einer Dissoziationskonstante (KD-Wert) von 90 pM. TNF α ist ein wesentliches

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Datum Zulassung	Anwendungsgebiet ^a	Wirkmechanismus laut Fachinformation
		Therapie sind.	proinflammatorisches Zytokin mit zentraler Rolle in Entzündungsprozessen. Cimzia neutralisiert selektiv TNF α (IC90 von 4 ng/ml für die Hemmung von humanem TNF α im in vitro L929-Maus-Fibrosarkoma-Zytotoxizitätsassay), neutralisiert aber nicht Lymphotoxin α (TNF β).
IL-12/23-Inhibitor			
Ustekinumab [37]	2009	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.	Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper, der spezifisch an die gemeinsame p40-Protein-Untereinheit der humanen Zytokine IL-12 und IL-23 bindet. Ustekinumab hemmt die Bioaktivität von humanem IL-12 und IL-23, indem es p40 daran hindert, an das IL-12R β 1-Rezeptorprotein, das auf der Oberfläche von Immunzellen exprimiert wird, zu binden. Es wird angenommen, dass Ustekinumab (...) seine klinischen Effekte bei Psoriasis (...) durch Unterbrechung der Th1- und Th17-Zytokinpfade ausübt, die beide eine zentrale Rolle in der Pathologie dieser Krankheiten spielen.
IL-17-Inhibitoren			
Secukinumab [38]	2015	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	Secukinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1/ κ -Antikörper, der selektiv an das proinflammatorische Zytokin Interleukin-17A (IL-17A) bindet und dieses neutralisiert. (...) [Secukinumab] hemmt die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und Mediatoren der Gewebsschädigung und reduziert den IL-17A-vermittelten Beitrag bei Autoimmunkrankheiten und entzündlichen Erkrankungen. (...) [Secukinumab führt] zu einer Verminderung der bei Plaque-Psoriasis-Herden vorliegenden

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Datum Zulassung	Anwendungsgebiet ^a	Wirkmechanismus laut Fachinformation
			<p>Erytheme, Verhärtungen und Schuppungen.</p> <p>IL-17A spielt bei der Pathogenese der Plaque-Psoriasis (...) eine Schlüsselrolle und ist bei Patienten mit Plaque-Psoriasis in von Läsionen betroffenen Hautarealen im Gegensatz zu Hautarealen ohne Läsionen (...) hochreguliert.</p>
Ixekizumab [39]	2016	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	<p>Ixekizumab ist ein monoklonaler IgG 4-Antikörper, der mit hoher Affinität (< 3 pM) und Spezifität an Interleukin 17A (sowohl IL-17A als auch IL-17A/F) bindet. Erhöhte IL-17AKonzentrationen wurden mit der Pathogenese von Psoriasis in Verbindung gebracht und zwar aufgrund einer Stimulierung der Proliferation und Aktivierung von Keratinozyten. Die Neutralisierung von IL-17A durch Ixekizumab hemmt diese Prozesse. Ixekizumab bindet nicht an die Liganden IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E oder IL-17F.</p>
Brodalumab [40]	2017	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.	<p>Brodalumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler IgG2-Antikörper, der mit hoher Affinität an IL-17RA bindet und die biologische Aktivität der proinflammatorischen Zytokine IL-17A, IL-17F, IL-17A/F-Heterodimer und IL-25 blockiert, was zu einer Hemmung der mit Psoriasis einhergehenden Entzündung und deren klinischen Symptome führt. IL-17RA ist ein Protein, das auf der Zelloberfläche exprimiert wird und ein notwendiger Bestandteil der Rezeptorkomplexe ist, die von verschiedenen Zytokinen der IL-17-Familie genutzt werden.</p>
IL-23-Inhibitoren			
Guselkumab	2018	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in	<p>Guselkumab ist ein humaner monoklonaler IgG1λ-Antikörper (mAk), der mit hoher Spezifität und Affinität selektiv an das</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Datum Zulassung	Anwendungsgebiet ^a	Wirkmechanismus laut Fachinformation
		Frage kommen	<p>Interleukin(IL)-23-Protein bindet. IL-23, ein regulatorisches Zytokin, beeinflusst die Differenzierung, Proliferation und das Überleben bestimmter T-Zellen (z. B. Th17-Zellen und Tc17-Zellen) sowie von unspezifischen lymphoiden Immunzellen (innate lymphoid cells - ILC), die proinflammatorische Effektor-Zytokine (z. B. IL-17A, IL-17F und IL-22) produzieren. Beim Menschen hat sich gezeigt, dass die selektive Blockierung von IL-23 die Produktion dieser Zytokine normalisiert.</p> <p>In der Haut von Patienten mit Plaque-Psoriasis sind die IL-23-Spiegel erhöht. In In-vitro-Modellen wurde gezeigt, dass Guselkumab die Bioaktivität von IL-23 inhibiert, indem es dessen Interaktion mit dem IL-23-Zelloberflächenrezeptor verhindert. Dadurch werden die IL-23 abhängigen Signal-, Aktivierungs- und Zytokinkaskaden unterbrochen. Die klinischen Wirkungen von Guselkumab bei Plaque-Psoriasis beruhen auf der Inhibierung des IL-23-Zytokin-Wegs.</p>

^a Es werden nur die relevanten Auszüge zur Plaque-Psoriasis aus Abschnitt 4.1 der jeweiligen Fachinformation dargestellt.

^b Die ursprüngliche Zulassung von Fumaderm® umfasste nur Patienten mit schwerer Psoriasis. Die Zulassung wurde 2008 auf Basis von retrospektiven Anwendungsdaten vom BfArM auf Patienten mit mittelschwerer Psoriasis erweitert [2, 41].

^c Kortikosteroide werden gemäß S3-Leitlinie nur zur topischen Anwendung empfohlen. Die Leitlinie macht keine Angaben zum systemischen Einsatz der Kortikosteroide [2].

^d Bei einem Referenztext handelt es sich um einen Text der Fachinformation, der über ein Zulassungs- oder Folgeverfahren vom BfArM oder der EMA autorisiert wurde und sowohl vom Originator als auch von einem generischen Produkt stammen kann. Ein Referenztext hat in der Regel ein Harmonisierungsverfahren auf europäischer Ebene durchlaufen. Gemäß § 28 Absatz 2 Nummer 3 Arzneimittelgesetz (AMG) verfolgt das BfArM aus Gründen der Arzneimittelsicherheit, der Transparenz oder der rationellen Arbeitsweise einen einheitlichen Wortlaut in den Fachinformationen bei wirkstoffgleichen Arzneimitteln. Um diese Vereinheitlichung der Textinhalte der Fachinformationen für wirkstoffgleiche Arzneimittel zu gewährleisten, werden Referenztexte – wie oben beschrieben – für bestimmte Arzneimittel auf den Seiten des BfArMs in einer Datenbank zur Verfügung gestellt und sollen bei Neuzulassungen genutzt werden. Die Textinhalte der Referenztexte für Methotrexat werden daher als valide Quelle auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung angesehen.

^e Gemäß S3-Leitlinie nicht zur Behandlung der Psoriasis vulgaris empfohlen [2].

^f Datum der Erstzulassung in Deutschland

^g Alle verfügbaren Packungen von Methoxsalen (Meladinine®) wurden zum 15.09.2017 außer Vertrieb gesetzt. Somit ist in Deutschland derzeit kein Fertigarzneimittel mehr für die orale PUVA verfügbar.

Abgrenzung von Tildrakizumab zu weiteren Arzneimitteln im Anwendungsgebiet

Die für Deutschland relevante S3-Leitlinie von Nast et al. (2017) zur Behandlung der Psoriasis sieht eine schweregrad-abhängige Behandlung mit unterschiedlichen Therapieklassen vor. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis empfiehlt diese eine systemisch-wirkende Therapie mit einer eventuellen topischen Begleittherapie [2]. Die systemischen Therapieoptionen lassen sich dabei in konventionelle systemische Therapien (Methotrexat, Fumarsäureester, Ciclosporin, Acitretin) und neuere, zielgerichtete Therapien (auf ein spezifisches molekulares Target) unterteilen (siehe Tabelle 2-3). Zu den letzteren gehören alle monoklonalen Antikörper (Biologika) und der *small molecule* PDE4-Inhibitor Apremilast.

Die S3-Leitlinie definiert alle Arten der Phototherapie nicht als systemische Therapie und grenzt diese als eigenen Therapieansatz von den oben genannten ab. Daher ist auch eine Therapie von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis mit Phototherapien nicht von der S3-Leitlinie empfohlen.

Mit Einreichung dieses Dossiers sind eine Vielzahl monoklonaler Antikörper (Biologika) und ein *small-molecule*-Inhibitor für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen. Diese lassen sich je nach Zielmolekül in weitere Gruppen unterteilen:

TNF- α -Antagonisten

Zu den TNF- α -Inhibitoren zählen Adalimumab, Infliximab, Certolizumab pegol und Etanercept.

TNF- α wird sehr früh im Verlauf der Entzündungskaskade von aktivierten Th-1-Zellen sezerniert und wirkt zusammen mit anderen Zytokinen direkt auf die Keratinozyten. Zudem ist es auch verantwortlich für die Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-6 und IL-8 und die Rekrutierung weiterer T-Zellen zu den Läsionen. Neben den Th-1-Zellen produzieren eine Vielzahl verschiedener Zellen TNF- α am Entzündungsherd, sorgen somit für einen erhöhten TNF- α -Spiegel und fördern damit die Chronifizierung der Erkrankung [2, 42]. Neben den positiven Effekten der TNF- α -Inhibitoren gibt es allerdings auch negative Effekte wie die Aktivierung latenter Infektionen und ein erhöhtes Auftreten von Infektionen und parasitären Erkrankungen [33-35].

Bei Etanercept handelt es sich um ein Fusionsprotein aus der extrazellulären Ligandenbindungsdomäne des TNF- α -Rezeptors verbunden mit der Fc-Untereinheit des IgG1-Antikörpers des Menschen [33]. Neben TNF- α bindet Etanercept auch das Lymphotoxin- α (TNF- β).

Adalimumab, Certolizumab pegol und Infliximab binden sowohl an lösliches als auch an membrangebundenes TNF- α und blockieren somit seine Interaktion mit dem Rezeptor [34-36].

Infliximab wird im Unterschied zu den anderen Biologika intravenös und nicht subkutan appliziert [35].

Auf Grund der wichtigen Funktion von TNF- α bei der Bekämpfung intrazellulärer Pathogene führt eine Blockierung dieses Zytokins zu häufigen bis sehr häufigen Infektionen und parasitären Erkrankungen. Dazu gehören vor allem Infektionen des Respirationstraktes, aber auch systemische Infektionen bis hin zur Sepsis [33-35].

IL-12/23-Antagonisten

Der IL-12/23-Inhibitor Ustekinumab inhibiert die für die Entstehung der Plaque-Psoriasis zentralen Zytokine IL-12 und IL-23. Ustekinumab bindet dabei die p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23 und verhindert somit die Interaktion mit dem IL-12R β 1-Rezeptorprotein [43, 44]. Beide Zytokine werden von aktivierten dendritischen Zellen sezerniert und treiben die weitere Pathogenese voran.

Vor allem die Blockierung von IL-12, welches wichtig ist für die Differenzierung von naiven T-Zellen zu IFN- γ -produzierenden Th-1 Zellen, führt zu einem erhöhten Risiko für Infektionen der oberen Atemwege [37].

IL-17-Antagonisten

Zu den IL-17-Antagonisten zählen Secukinumab, Ixekizumab und Brodalumab.

Sowohl Ixekizumab als auch Secukinumab binden und inhibieren das Zytokin IL-17A [38, 39]. Im Juli 2017 wurde mit Brodalumab ein weiterer IL-17-Antagonist für die Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassen [40]. Dieser unterscheidet sich jedoch hinsichtlich des Zielmoleküls von den anderen beiden IL-17-Antagonisten. So bindet Brodalumab an den IL-17-Rezeptor A und inhibiert dadurch nicht nur das Zytokin IL-17A, sondern auch weitere Mitglieder der IL-17-Zytokinfamilie wie IL-17E und IL-17F (auch als IL-25 bekannt) [45].

IL-17 ist eines der finalen Effektormoleküle, die direkt auf die betroffenen Keratinozyten wirken und zu einer fehlerhaften Differenzierung und erhöhten Proliferation selbiger führen.

Wie bei allen beschriebenen Biologika führt auch die Blockierung der IL-17-Achse zu einem erhöhten Risiko für Infektionen. So treten sowohl bei Secukinumab als auch bei Ixekizumab Infektionen der oberen Atemwege sehr häufig auf [38, 39]. Auch bei Brodalumab kommt es häufig zu Infektionen und parasitären Erkrankungen [40].

IL-23-Antagonisten

Tildrakizumab ist nach Guselkumab der zweite in Deutschland zugelassene monoklonale Antikörper zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, der als Ziel die p19-Untereinheit des Zytokin IL-23 hat [12, 46]. Dadurch inhibieren beide IL-23, welches unter anderem von aktivierten dendritischen Zellen sezerniert wird und eine entscheidende Rolle bei der

Immunpathogenese der Plaque-Psoriasis spielt. So führt die Bindung von IL-23 an seinen Rezeptor auf naiven T-Zellen zur Differenzierung dieser zu Th-17-exprimierenden Th17-Zellen und damit zu den oben beschriebenen Effekten auf die Keratinozyten. Auch fördert IL-23 durch eine Blockierung der Apoptose das Überleben der Th17-Zellen.

Durch die selektive Blockierung der p19-Untereinheit von IL-23 haben Guselkumab und Tildrakizumab zudem das Potenzial für ein vorteilhafteres Sicherheitsprofil im Vergleich zum IL-12-/IL-23-Antagonisten Ustekinumab [47]. So führt eine Blockierung von IL-12 zu einer geringeren Anzahl IFN- γ -produzierender Th-1-Zellen, welche eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung intrazellulärer Pathogene spielen. Zudem deuten Studien daraufhin, dass die selektive Blockierung von IL-12 möglicherweise zu einem erhöhten Risiko von malignen Erkrankungen beiträgt [48, 49]. Die gute Verträglichkeit der IL-23-Inhibitoren konnte ebenfalls in klinischen Studien gezeigt werden [24, 50].

PDE-4-Antagonisten

Der *small-molecule* PDE-4-Inhibitor Apremilast blockiert das Enzym Phosphodiesterase-4 [27]. Dieses katalysiert den Abbau von zyklischem Adenosinmonophosphat (*cyclic adenosine monophosphate*, cAMP), welches als sogenannter *second messenger* eine wichtige immunmodulatorische Funktion ausübt, zu Adenosinmonophosphat (AMP). Eine Blockierung der PDE-4 führt somit zu erhöhten Konzentrationen an cAMP. Diese wiederum führen zu einer Reduzierung pro-inflammatorischer und zu einem Anstieg anti-inflammatorischer Zytokine [51]. So konnte gezeigt werden, dass eine Inhibition der PDE-4 zu erhöhten cAMP-Konzentrationen und dadurch auch zu einer niedrigeren Expression der Zytokine IL-23 und TNF- α , die bei der Immunpathogenese der Plaque-Psoriasis eine entscheidende Rolle spielen (siehe oben), führt [52, 53]. Der *second messenger* cAMP beeinflusst bereits sehr früh, auf Ebene des angeborenen Immunsystems, die Entstehung der Plaque-Psoriasis. Dementsprechend greift Apremilast durch die Blockierung der PDE-4 sogar noch früher als die bereits erwähnten TNF- α -Inhibitoren in die Entzündungskaskade ein.

Auf Grund der immunmodulatorischen Wirkung des PDE-4-Inhibitors Apremilast kommt es auch hier zu einem häufigen Auftreten von Infektionen und parasitären Erkrankungen [27].

Differenzierung der Biologika

Sowohl die IL-23-Antagonisten (Tildrakizumab und Guselkumab) als auch die IL-17-Antagonisten (Secukinumab, Ixekizumab und Brodalumab) greifen auf Ebene der Th-17-Zellen in die Immunpathogenese der Plaque-Psoriasis ein. So führt die Blockierung von IL-23 durch Tildrakizumab oder Guselkumab zu einer verminderten Differenzierung von naiven Th-Zellen zu Th-17-Effektorzellen und somit auch zu einer verminderten Expression von IL-17-Zytokinen.

Im Unterschied dazu blockieren Secukinumab, Ixekizumab und Brodalumab das von Th-17-Effektorzellen sezernierte IL-17A und wirken somit zu einem späteren Zeitpunkt in der Signalkaskade.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Demgegenüber wirken die TNF- α -Inhibitoren (Etanercept, Certolizumab pegol, Adalimumab und Infliximab) auf das von Th-1-Zellen sezernierte pro-inflammatorische Zytokin TNF- α . Dies spielt im Vergleich zur IL-23-/IL-17-Achse in der Immunpathogenese der Plaque-Psoriasis jedoch eine untergeordnete Rolle [54].

Der Zeitpunkt zu welchem die Wirkstoffe innerhalb der Signalkaskade eingreifen hat auch einen Einfluss auf die notwendige Häufigkeit der Injektionen. Während die IL-23-Antagonisten, welche die Signalkaskade der Immunpathogenese zu einem frühen Zeitpunkt inhibieren, nur alle acht (Guselkumab) bzw. zwölf Wochen (Tildrakizumab) injiziert werden müssen, ist eine Injektion der IL-17-Antagonisten schon alle vier Wochen (Secukinumab und Ixekizumab) bzw. alle zwei Wochen (für den IL-17-Rezeptorantagonisten Brodalumab) notwendig [12, 38-40, 46]. Dies gilt auch für die TNF- α -Antagonisten, die zum Teil sogar einmal pro Woche injiziert werden müssen [33-36].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Ilumetri [®] ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.	nein	17.09.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Das Anwendungsgebiet entspricht den Angaben der Fachinformation von Tildrakizumab.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Angabe des Anwendungsgebietes wurde die Fachinformation von Tildrakizumab herangezogen. Diese Quelle wurde auch für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Tildrakizumab verwendet, hier wurden jedoch ergänzend verschiedene Fachartikel hinzugezogen.

Weitere in Deutschland im Anwendungsgebiet von Tildrakizumab zugelassene Arzneimittel wurden anhand der Roten Liste[®] Online (<http://www.online.rote-liste.de>) und der AMIS-Datenbank (<http://www.pharmnet-bund.de>) identifiziert. Diese Informationen wurden mit den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie von Nast et al. abgeglichen. Zur näheren Beschreibung der allgemeinen Wirkweise der verschiedenen Wirkstoffgruppen wurden die entsprechenden Fachinformationen und Referenztexte verwendet. Hiermit wurde auch die Abgrenzung von Tildrakizumab gegenüber den anderen Therapien zur Behandlung der Plaque-Psoriasis durchgeführt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. World Health Organization (WHO) (2016): Global report on psoriasis. World Health Organization.
2. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. (2017): S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017. (28.08.2018)
3. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG (2013): The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends in immunology*; 34(4):174-81.
4. Schäkel K, Schön M, Ghoreschi K (2016): Pathogenese der Psoriasis vulgaris. *Der Hautarzt*; 67(6):422-31(27.07.2017)
5. Steinman L (2007): A brief history of TH17, the first major revision in the TH1/TH2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nature medicine*; 13(2):139.
6. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO (2009): The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*; 129(6):1339-50.
7. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S (2014): Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 71(1):141-50.
8. Guenther LC, Ortonne J-P (2002): Pathophysiology of psoriasis: science behind therapy. *Journal of cutaneous medicine and surgery*; 6(3_suppl):2-7.
9. Johansen C, Flindt E, Kragballe K, Henningsen J, Westergaard M, Kristiansen K, et al. (2005): Inverse regulation of the nuclear factor- κ B binding to the p53 and interleukin-8 κ B response elements in lesional psoriatic skin. *Journal of investigative dermatology*; 124(6):1284-92.
10. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, et al. (2016): Psoriasis. *Nature Reviews Disease Primers*; 2:16082.
11. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ (2014): IL-23-IL-17 immune axis: discovery, mechanistic understanding, and clinical testing. *Nature reviews Immunology*; 14(9):585-600.
12. Almirall S.A. (2018): Ilumetri® 100 mg - Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 09/2018 [Zugriff: 10.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Almirall S.A. (2017): Common Technical Document (CTD) - Modul 2.5 - Tildrakizumab
14. Hüffmeier U, Lascorz J, Böhm B, Lohmann J, Wendler J, Mössner R, et al. (2009): Genetic variants of the IL-23R pathway: association with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris, but no specific risk factor for arthritis. *Journal of Investigative Dermatology*; 129(2):355-8.
15. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, et al. (2009): Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- κ B pathways. *Nature genetics*; 41(2):199-204.
16. Einarsdottir E, Koskinen LL, Dukes E, Kainu K, Suomela S, Lappalainen M, et al. (2009): IL23R in the Swedish, Finnish, Hungarian and Italian populations: association with IBD and psoriasis, and linkage to celiac disease. *BMC medical genetics*; 10(1):8.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, et al. (2000): Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*; 13(5):715-25.
18. Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J, et al. (2002): A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R β 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *The Journal of Immunology*; 168(11):5699-708.
19. Uhlig HH, McKenzie BS, Hue S, Thompson C, Joyce-Shaikh B, Stepankova R, et al. (2006): Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology. *Immunity*; 25(2):309-18.
20. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. (2005): IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *Journal of Experimental Medicine*; 201(2):233-40.
21. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, Diveu C, Wiekowski M, Abbondanzo S, et al. (2006): IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *Journal of Experimental Medicine*; 203(12):2577-87.
22. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA (2003): Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*; 421(6924):744-48.
23. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke W, et al. (2017): The Role of IL-23 and the IL-23/TH17 Immune Axis in the Pathogenesis and Treatment of Psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 31(10):1616-26.
24. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tyring SK, Sinclair R, Thaçi D, et al. (2017): Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *The Lancet*;
25. Biogen GmbH (1994): Fumaderm® initial / Fumaderm®; Fachinformation. Stand: 02/2009 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Almirall S.A. (2017): Skilarence® magensaftresistente Tabletten; Fachinformation. Stand: 07/2017 [Zugriff: 29.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Celgene Europe Ltd. (2015): Otezla® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 12/2016 [Zugriff: 27.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Pfizer Deutschland GmbH (1985): Methotrexat (Lederle) Tabletten 2,5 mg; Fachinformation. Stand: 06/2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Hexal AG (2009): 1 Fertigspritze mit 1,5 ml Injektionslösung enthält 30 mg Methotrexat; Fachinformation. Stand: 05/2018 [Zugriff: 07.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Novartis Pharma GmbH (1993): Sandimmun® Weichkapseln; Fachinformation. Stand: 09/2015 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Dermapharm AG (2011): Acicutan 10 mg Hartkapseln Fachinformation. Stand: 10/2017 [Zugriff: 20.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Galderma Laboratorium GmbH (1992): Meladinine® 10 mg Tabletten (Methoxsalen); Fachinformation. Stand: 11/2014 [Zugriff: 27.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Pfizer Deutschland GmbH (2000): Enbrel 50mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: 05/2017 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. AbbVie Ltd (2003): Humira® 40 mg/0,8 ml Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: 05/2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

35. MSD (1999): Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 06/2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. UCB Pharma S.A. (2009): Cimzia 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 09/2018 [Zugriff: 02.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Janssen Cilag GmbH (2009): STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 10/2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Novartis Pharma GmbH (2015): Cosentyx 150mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: 04/2016 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Lilly Deutschland GmbH (2016): Taltz® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 10/2016 [Zugriff: 27.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. LEO Pharma A/S (2017): Kyntheum® 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 07/2017 [Zugriff: 11.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Reich K, Thaci D, Mrowietz U, Kamps A, Neureither M, Luger T (2009): Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis—A retrospective study (FUTURE). JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft; 7(7):603-10.
42. Kivelevitch D, Mansouri B, Menter A (2014): Long term efficacy and safety of etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. Biologics: targets & therapy; 8:169-82.
43. Kurzeja M, Rudnicka L, Olszewska M (2011): New interleukin-23 pathway inhibitors in dermatology. American journal of clinical dermatology; 12(2):113-25.
44. Toussirost É (2012): The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases. Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy); 11(2):159-68.
45. Roman M, Chiu MW (2017): Spotlight on brodalumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: design, development, and potential place in therapy. Drug Design, Development and Therapy; 11:2065-75.
46. Janssen-Cilag GmbH (2017): Tremfya® 100 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 2017 [Zugriff: 07.08.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. Tausend W, Downing C, Tyring S (2014): Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. Journal of cutaneous medicine and surgery; 18(3):156-69.
48. Gaspari AA, Tyring S (2015): New and emerging biologic therapies for moderate-to-severe plaque psoriasis: mechanistic rationales and recent clinical data for IL-17 and IL-23 inhibitors. Dermatologic therapy; 28(4):179-93.
49. Zaghi D, Krueger GG, Duffin KC (2012): Ustekinumab: a review in the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis. Journal of drugs in dermatology: JDD; 11(2):160-7.
50. Merck Sharp & Dohme Corp (2013): A 52-Week, Phase 3, Randomized, Active Comparator and Placebo-Controlled, Parallel Design Study to Evaluate the Efficacy and Safety/Tolerability of Subcutaneous Tildrakizumab (SCH 900222/MK-3222), Followed by an Optional Long-Term Safety Extension Study, in Subjects With Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

51. Gooderham M, Papp K (2015): Selective phosphodiesterase inhibitors for psoriasis: focus on apremilast. *BioDrugs*; 29(5):327-39.
52. Schafer P, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady H, Evans J, et al. (2014): Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cellular signalling*; 26(9):2016-29.
53. Schafer P (2012): Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochemical pharmacology*; 83(12):1583-90.
54. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG (2017): Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 140(3):645-53.